

Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза

О. И. ДЕМИНА¹, Д. С. ТИХОМИРОВ², Т. А. ЧЕБОТАРЁВА¹, Л. Н. МАЗАНКОВА¹, Т. А. ТУПОЛЕВА²

¹ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия

Непрерывного Профессионального Образования Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования: обоснование необходимости применения, как минимум, двух методов (прямых и непрямых) для надежной

Metadata, citation

лялись IgM VCA-EBV, IgG EA-EBV, IgG EBNA-EBV, IgM CMV, IgG CMV в сыворотке крови) и ПЦР (исследовалась вирусная ДНК (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6) в мононуклеарах периферической крови).

Результаты: В структуре инфекционного мононуклеоза ВЭБ остается лидирующей инфекцией: 82 ребенка (76,6%). При реактивированной ВЭБ-инфекции изолированное применение метода ИФА ограничивает возможность интерпретации результатов без дополнительной оценки результатов тестов методом ПЦР. Достоверно значимого уровня вирусной нагрузки у обследованных детей установлено не было. Частоты выявления ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР не являются взаимно независимыми ($p < 0,001$). Выявление одного из вирусов уменьшает шанс выявить другой вирус (ОШ = 0,133; 95% ДИ от 0,0537 до 0,3273, $p < 0,0001$).

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, герпесвирусная инфекция, иммуноферментный анализ, полимеразно-цепная реакция, дети

Clinical relevance of virological verification methods for the etiology of infectious mononucleosis

O. I. Demina¹, D. S. Tikhomirov², T. A. Chebotareva¹, L. N. Mazankova¹, T. A. Tupoleva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Purpose: to justify the need to use at least two methods (direct and indirect) for reliable laboratory decoding of infectious mononucleosis.

Materials and methods. We observed 107 children with infectious mononucleosis. Deciphering the etiology was carried out using ELISA (We determined IgM VCA-EBV, IgG EA-EBV, IgG EBNA-EBV, IgM CMV, IgG CMV in serum) and PCR (We determined investigated viral DNA (EBV, CMV, HHV 6) in peripheral blood mononuclear cells).

Results: In the structure of infectious mononucleosis, EBV remains the leading infection: 82 children (76.6%). In case of reactivated EBV infection, the isolated use of the ELISA method does not limit the possibility of interpreting the results without additional evaluation of the test results by PCR. A significantly level of viral DNA concentration in the examined children has not been established. The detection frequencies of EBV DNA and HHV 6 DNA by PCR are not mutually independent ($p < 0.001$). Detection of one of the viruses reduces the chance of detecting another virus (OR = 0.133; 95% CI from 0.0537 to 0.3273, $p < 0.0001$).

Keywords: infectious mononucleosis, herpes virus infection, immunofluorescence assay, polymerase chain reaction, children

Для цитирования: О. И. Демина, Д.С. Тихомиров, Т.А. Чеботарёва, Л.Н. Мазанкова, Т.А. Туполева. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2020; 19(2):29-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37

For citation: O. I. Demina, D. S. Tikhomirov, T. A. Chebotareva, L. N. Mazankova, T. A. Tupoleva. Clinical relevance of virological verification methods for the etiology of infectious mononucleosis. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):29-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37

Контактная информация: О.И. Демина (O. Demina), аспирант кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; demina91@mail.ru; orcid.org/0000-0002-9511-0995

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является полиэтиологическим заболеванием, с характерным симптомокомплексом, в который входят лихорадка, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и изменения в анализах периферической крови. Наиболее частым этиологическим агентом является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), но заболевание также может вызываться и другими вирусами семейства герпес: цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ 6) [1–3]. Как нозологическая форма, ИМ реализуется не только при первичной встрече с одним из указанных возбудителей. Реактивация эндогенного герпесвируса или их комбинация в различных фазах инфекционного процесса так же может быть причиной возникновения заболевания. В исследованиях последнего десятилетия, включая наши собственные, достоверно показано отсутствие значимых клинико-лабораторных различий ИМ. При этом, внедрение прогрессивных технологий в современ-

ную лабораторную базу направлено на оптимизацию этиологической расшифровки ИМ, однако сохраняющиеся сложности интерпретации результатов лабораторных тестов обуславливают актуальность данной проблемы.

Герпесвирусы обладают общим свойством пожизненного персистирования в организме человека после первичной встречи, формируя различные варианты взаимоотношений с его иммунной системой, что может влиять на результаты этиологической расшифровки. При первичной встрече с возбудителем ИМ или их сочетанием на результаты лабораторных исследований может влиять исходная характеристика иммунного ответа (гипо-, гипер-, нормореактивный), что также снижает их чувствительность и специфичность, приводя к ложноотрицательным или ложноположительным ответам. Это обуславливает применение комплексного подхода с применением не-

скольких взаимодополняющих методов для этиологической расшифровки данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН Сычев Д.А.) кафедрой детских инфекционных болезней. Наблюдение пациентов осуществлялось в инфекционных отделениях ГБУЗ «ДГКБ им З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач — профессор, д.м.н., Османов И.М.).

Расшифровка этиологии заболевания выполнялась в отделе вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (заведующий отделом вирусологической диагностики — д.м.н. Туполева Т.А.).

Нами было обследовано 107 детей (в возрасте от 3-х месяцев до 17 лет), медиана возраста составляла 3 года (LQ: 2 года — UQ: 7 лет). Катамнестическое наблюдение продолжалось в течение 6 лет после выписки из стационара. Методом случайной выборки подбирали пациентов для исследования. Дизайн — проспективное наблюдение. В работе учитывались принципы Хельсинкской Декларации (2013 г.), пациентов знакомили с этапами исследования, все участники и/или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие. Локальным этическим комитетом было одобрен план исследовательской работы. Нами были определены следующие критерии включения: наличие симптомов ИМ, возраст пациентов от 3 месяцев до 17 лет, добровольное информированное согласие на исследование. Отказ от участия в исследовании, указания в анамнезе на повторный эпизод мононуклеозоподобного синдрома служили критериями исключения. Обнаружение в ходе исследования анamnестических IgG-EBNA1-EBV и IgG CMV при отсутствии маркеров активных герпесвирусных инфекций являлось критерием исключения, что позволило нам сформировать выборку испытуемых с первым эпизо-

дом ИМ без клинко-анамнестических и лабораторных признаков хронических герпесвирусных инфекций.

Этиологическая расшифровка включала в себя прямые и непрямые методы. Из прямых применялся молекулярно-генетический метод — полимеразная цепная реакция (ПЦР), с его помощью исследовалась вирусная ДНК (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6) в мононуклеарах периферической крови. Из непрямых методов использовался иммуноферментный анализ (ИФА) для определения в плазме крови антител к вирусным белкам. Для ВЭБ такими маркерами являлись IgM VCA-EBV, IgG EA-EBV, IgG EBNA-EBV (положительным считался титр более 5 условных единиц — у.е.), для ЦМВ — IgM CMV, IgG CMV (положительным титр считался больше или равный 1:1600). Первичная ВЭБ-инфекция устанавливалась при выявлении IgM VCA-EBV и/или IgG EA-EBV и/или обнаружении вирусной ДНК ВЭБ в крови при отсутствии IgG EBNA-EBV. Реактивированная ВЭБ-инфекция констатировалась при обнаружении (помимо перечисленных маркеров) IgG EBNA-EBV в титре более 5 у.е. Наличие IgG EBNA-EBV вне маркеров активной инфекции (IgM VCA-EBV, IgG EA-EBV, ДНК ВЭБ в периферической крови), т.е. инфекция вне обострения, не учитывалось в исследовании. Для первичной ЦМВ-инфекции критериями служили обнаружение IgM ЦМВ и/или ДНК ЦМВ в мононуклеарах периферической крови при отсутствии IgG ЦМВ. Для реактивированной ЦМВ-инфекции помимо указанных маркеров критерием служило обнаружение IgG ЦМВ в титре больше или равном 1:1600 и выявление IgM ЦМВ и/или ДНК ЦМВ в мононуклеарах периферической крови. Изолированное выделение IgG ЦМВ также не учитывалось в исследовании. Поскольку дизайн исследования не предполагал контроль концентрации IgG к ЦМВ через 2 недели, сделать вывод об активности ЦМВ-инфекции по уровню нарастания антител в динамике (при отсутствии маркеров активной инфекции, а именно IgM ЦМВ и/или наличие

Таблица 1. Распределение маркеров активной ВЭБ-инфекции
Table 1. Active EBV serologic markers patterns in children

	Дети с положительным IgM VCA EBV Children with positive IgM VCA EBV	Дети с сомнительным IgM VCA EBV Children with grey-zone IgM VCA EBV result	Дети с положительным IgG EA EBV Children with positive IgG EA EBV	Дети с сомнительным IgG EA EBV Children with grey-zone IgG EA EBV result
	abs / %	abs / %	abs / %	abs / %
Первичная ВЭБ, Primary EBV				
Группа 1, n = 29 Group 1, n = 29	22 / 75,86%	2 / 6,90%	12 / 41,38%	1 / 3,45%
	24 / 82,76%		13 / 44,83%	
Группа 3, n = 25 Group 3, n = 25	23 / 92,00%	0 / 0,00%	9 / 36,00%	0 / 0,00%
	23 / 92,00%		9 / 36,00%	
Реактивированная ВЭБ, Reactivated EBV				
Группа 2, n = 16 Group 2, n = 16	6 / 37,50%	1 / 6,25%	1 / 6,25%	1 / 6,25%
	7 / 43,75%		2 / 12,50%	
Группа 4, n = 12 Group 1, n = 12	7 / 58,33%	1 / 8,33%	1 / 8,33%	0 / 0,00%
	8 / 66,67%		1 / 8,33%	

ДНК ЦМВ в мононуклеарах периферической крови) не представлялось возможным. Выявление ДНК ВГЧ 6 было расценено нами как активная ВГЧ 6 инфекция. Анти-ВГЧ 6 IgM и IgG в крови не определялись из-за ограничений, связанных с сертификацией тестов в РФ и лабораторной базы. Данный факт не позволил установить фазу инфекционного процесса у пациентов с активной ВГЧ 6 инфекцией.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 24. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов был использован пакет Excel. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера (двустороннего), z-теста, использовали расчет отношений шансов (ОШ).

Результаты и их обсуждение

Нами были сформированы 5 групп. В Группу 1 и Группу 2 вошли пациенты с ИМ, в этиологии которого был выявлен только один инфекционный агент (ВЭБ): в Группе 1 были пациенты с первичной ВЭБ инфекцией ($n = 29$), в Группе 2 — с реактивированной ВЭБ-инфекцией ($n = 16$). Критерием включения обследованных пациентов в Группу 3 ($n = 25$) являлось наличие первичной ВЭБ-инфекции в сочетании с другими герпесвирусами (ВЭБ первичная и ЦМВ первичная — 4 человека; ВЭБ первичная и ЦМВ реактивированная — 5 человек; ВЭБ первичная и ВГЧ 6 инфекция — 11 человек; ВЭБ первичная, ЦМВ первичная и ВГЧ 6 инфекция — 4 человека; ВЭБ первичная, ЦМВ реактивированная и ВГЧ 6 инфекция — 1 человек). В Группу 4 вошло 12 пациентов с реактивированной ВЭБ-инфекцией, сочетанной с ЦМВ и ВГЧ 6 (ВЭБ реактивированная, ЦМВ реактивированная и ВГЧ 6 — 1 человек; ВЭБ реактивированная и ЦМВ первичная — 1 человек; ВЭБ реактивированная и ВГЧ 6 — 10 человек).

Учитывая особенность анализируемой выборки пациентов с ИМ, характеризующейся преобладанием ВЭБ в этиологической структуре (82 ребенка — 76,6%), нами, в первую очередь, было проанализировано распределение маркеров герпесвирусов в разных фазах активной ВЭБ инфекции. Фаза инфекционного процесса может быть установлена при исследовании панели противовирусных антител методом ИФА (табл. 1).

У обследованных детей отмечался разный уровень иммунного реагирования при первичной и реактивированной инфекции. Маркер IgM VCA при первичной моно-ВЭБ инфекции (Группа 1) выявляется у большего числа детей (24 ребенка, 82,76%), чем в Группе 2, представленной реактивированной моно-ВЭБ инфекцией — 7 детей (43,75%), достоверность $p < 0,05$ (z-тест). Также достоверно чаще IgM VCA ВЭБ обнаруживается при ИМ, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией в сочетании с другими герпесвирусами: в Группе 2 у 6 детей (37,5%) и Группе 3 у 23 детей (92%) соответственно, $p < 0,05$, z-тест. При оценке частоты выявления IgG EA EBV достоверная разница отмечается между Группой 1 (13 детей, 44,83%) и Группой 2 (2 ребенка, 12,5%), Группой 1 и Группой 4 (1 ребенок, 8,33%), а также между Группой 3 и Группой 4 ($p < 0,05$, z-тест). В целом, при ИМ, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией, IgM VCA EBV выявлялись у 87,04% и IgG EA EBV у 40,74% пациентов по сравнению с 53,57% и 10,7% пациентов с ИМ, обусловленным реактивацией ВЭБ, $p < 0,05$, z-тест и $p < 0,05$, z-тест, что ограничивает возможность интерпретации результатов указанных лабораторных тестов при реактивированной ВЭБ-инфекции в пользу активности инфекции при изолированном применении метода ИФА.

Проведенный анализ диагностических значений (> 5 у.е.) сывороточной концентрации IgG-EBNA1-ВЭБ у пациентов с ИМ, обусловленном реактивированной ВЭБ-инфекцией не выявил закономерностей реактивации ВЭБ от уровня протективных антител (табл. 2).

У пациентов с персистенцией IgG-EBNA1-ВЭБ концентрация > 110 у.е. встречается в группе дошкольников — 6 детей (50,00%) чаще, чем в группе младшего школьного возраста — 1 ребенок (8,33%).

В этиологической структуре ИМ цитомегаловирусная инфекция в анализируемой выборке пациентов представлена у малого числа детей; выявить закономерности частоты появления маркеров активной ЦМВ-инфекции при первичном инфицировании и реактивации вируса при применении метода ИФА не представляется возможным.

Анализ значимости применения метода ПЦР в расшифровке этиологии ИМ у обследованных детей нами проведен в нескольких аспектах: диагностический диапазон вирусной нагрузки для различных герпесвирусов; возрастные особенности; взаимовлияние герпесвирусов при сочетанной этиологии на их детекцию.

Таблица 2. Диагностическое значение сывороточной концентрации IgG-EBNA-1 ВЭБ у детей с реактивированной инфекцией
Table 2. The diagnostic value of the serum concentration of IgG-EBNA1-EBV in children with viral reactivation

Концентрация IgG-EBNA1- ВЭБ, у.е. Concentration of IgG-EBNA1-EBV, c.u.	Возраст, абс. / %, Age, abs / %					
	Грудной Infancy	Ранний 1—3 years old	Дошкольный Preschool age	Младший школьный primary school age	Старший школьный 10—18 years old	Всего Total
	0 / 0,00%	3 / 50,00%	1 / 16,67%	1 / 16,67%	1 / 16,67%	6 / 100,00%
40—110	0 / 0,00%	2 / 20,00%	4 / 40,00%	1 / 10,00%	3 / 30,00%	10 / 100,00%
> 110	0 / 0,00%	2 / 16,67%	6 / 50,00%	1 / 8,33%	3 / 25,00%	12 / 100,00%

достоверность различий $p > 0,05$ (точный критерий Фишера), у.е. — условные единицы, c.u. — conditional unit

Таблица 3. Уровень вирусной нагрузки ВЭБ с учетом возраста пациентов с ИМ в исследуемых группах
Table 3. The viral load of EBV and patients' age correlations

Этиологическая группа/ Etiological group	Возрастная группа/ Age group	Результат анализа/Analysis result	
		< 500 копий/10 ⁵ клеток < 500 copies/10 ⁵ cells	> 500 копий/10 ⁵ клеток > 500 copies/10 ⁵ cells
		abs/ %	abs / %
Группа 1 Group 1	Грудной/Infancy	0 / 0%	0 / 0%
	Ранний/1—3 years old	3 / 23,08%	1 / 16,67%
	Дошкольный/Preschool age	5 / 38,46%	1 / 16,67%
	Младший школьный/Primary school age	3 / 23,08%	2 / 33,33%
	Старший школьный/10—18 years old	2 / 15,38%	2 / 33,33%
Всего положительно		13 / 100%	6 / 100%
Группа 2 Group 2	Грудной/Infancy	0 / 0%	0 / 0%
	Ранний/1—3 years old	1 / 8,33%	0 / 0%
	Дошкольный/Preschool age	4 / 33,33%	0 / 0%
	Младший школьный/Primary school age	2 / 16,67%	0 / 0%
	Старший школьный/10—18 years old	5 / 41,67%	0 / 0%
Всего положительно		12 / 100%	0 человек
Группа 3 Group 3	Грудной/Infancy	0 / 0%	1 / 16,67%
	Ранний/1—3 years old	6 / 31,58%	3 / 50%
	Дошкольный/Preschool age	7 / 36,84%	2 / 33,33%
	Младший школьный/Primary school age	1 / 5,26%	0 / 0%
	Старший школьный/10—18 years old	5 / 26,32%	0 / 0%
Всего положительно		19 / 100%	6 / 100%
Группа 4 Group 4	Грудной/Infancy	0 / 0%	0 / 0%
	Ранний/1—3 years old	2 / 28,57%	1 / 25%
	Дошкольный/Preschool age	4 / 57,14%	2 / 50%
	Младший школьный/Primary school age	0 / 0%	1 / 25%
	Старший школьный/10—18 years old	1 / 14,29%	0 / 0%
Всего положительно		7 / 100%	4 / 100%
Всего		51 человек	16 человек

Распределение пациентов с учетом уровня вирусной нагрузки и возраста представлено в таблице 3.

ВГЧ 6 широко представлен как этиологический агент ИМ у детей разного возраста. Анализ распределения вирусной нагрузки ВГЧ 6 с учетом возраста пациентов в исследуемых группах представлен в таблице 4.

Проведенный анализ не установил достоверно значимого уровня вирусной нагрузки ВГЧ 6 для диагностики данной этиологии ИМ у обследованных детей. Они являлись аналогичными ранее описанным в нашем исследовании для диагностики ВЭБ-этиологии ИМ, что подтверждает возможность применения качественных ПЦР-тестов для этиологической диагностики ИМ у детей.

Поскольку наиболее частыми возбудителями ИМ являются ВЭБ и ВГЧ 6, нами была проанализирована связь между выявлением ДНК этих герпесвирусов методом ПЦР (табл. 5).

Анализ с применением критерия χ^2 Пирсона показал появление достоверной разницы лишь при комплексной оценке наличия/отсутствия обоих герпесвирусов, что свидетельствует о том, что частоты выявления ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР не являются взаимно независимыми ($p < 0,001$). При отсутствии маркеров одного из вирусов (ВГЧ 6) повышаются шансы на выявление другого (ВЭБ), что также подтверждено анализом отношения шансов (ОШ = 0,133; 95% ДИ от 0,0537 до 0,3273, $p < 0,0001$).

Инфекционный мононуклеоз или мононуклеозо-подобный синдром имеет достаточно точно описанную клиническую картину. Однако, выявление этиологического агента заболевание практически невозможно без применения современных методов лабораторной диагностики. Применяемый с 1972 года метод иммуноферментного анализа (ИФА) позволяет выявлять в сыворотке пациента специфические антитела различных клас-

Таблица 4. Уровень вирусной нагрузки ВГЧ 6 с учетом возраста пациентов с ИМ в исследуемых группах
Table 4. The viral load of HHV 6 and patients' age correlations

Этиологическая группа/ Etiological group	Возрастная группа/ Age group	Концентрация ДНК ВГЧ 6/ HHV 6 DNA concentration	
		< 500 копий/10 ⁵ клеток < 500 copies/10 ⁵ cells	> 500 копий/10 ⁵ клеток > 500 copies/10 ⁵ cells
		abs / %	abs / %
Группа 3 Group 3	Грудной/Infancy	0 / 0%	1 / 100%
	Ранний/1—3 years old	3 / 20,00%	0 / 0%
	Дошкольный/Preschool age	7 / 46,67%	0 / 0%
	Младший школьный/Primary school age	1 / 6,67%	0 / 0%
	Старший школьный/10—18 years old	4 / 26,67%	0 / 0%
Всего человек:/Total people:		15 / 100%	1 / 100%
Группа 4 Group 4	Грудной/Infancy	0 / 0%	0 / 0%
	Ранний/1—3 years old	4 / 36,36%	0 / 0%
	Дошкольный/Preschool age	5 / 45,45%	0 / 0%
	Младший школьный/Primary school age	1 / 9,09%	0 / 0%
	Старший школьный/10—18 years old	1 / 9,09%	0 / 0%
Всего человек:/Total people:		11 / 100%	0 / 100%
Группа 5 Group 5	Грудной/Infancy	4 / 16,67%	0 / 0%
	Ранний/1—3 years old	8 / 33,33%	0 / 0%
	Дошкольный/Preschool age	8 / 33,33%	0 / 0%
	Младший школьный/Primary school age	2 / 8,33%	0 / 0%
	Старший школьный/10—18 years old	2 / 8,33%	1 / 100%
Всего человек:/Total people:		24 / 100%	1 / 100%

Таблица 5. Анализ частоты выявления ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР
Table 5. Analysis of the frequency of detection of EBV DNA and HHV 6 DNA by PCR

	Концентрация вирусной ДНК/ Viral DNA concentration	ВЭБ/EBV						Значение p/ P value (критерий χ^2 Пирсона)
		< 500 копий/10 ⁵ клеток < 500 copies/10 ⁵ cells		> 500 копий/10 ⁵ клеток > 500 copies/10 ⁵ cells		Отрицательно In the negative		
		n	%	n	%	n	%	
ВГЧ 6/ HHV 6	< 500 копий/10 ⁵ клеток < 500 copies/10 ⁵ cells	16	32,0%	4	25,0%	30	73,2%	< 0,001
	> 500 копий/10 ⁵ клеток > 500 copies/10 ⁵ cells	0	0,0%	1	6,3%	1	2,4%	
	Отрицательно In the negative	35	70,0%	11	68,8%	9	22,0%	

сов [4]. Преимуществом метода является возможность интерпретации фазы инфекционного процесса [5, 6]. Выявление антител класса IgM указывает на наличие активной фазы инфекции, а в сочетании с выявлением/невыявлением антител класса IgG к определенным вирусным антигенам на первичное инфицирование или обострение хронически-активной инфекции. Для ВЭБ таковыми являются IgM VCA (антитела к вирусному капсидному антигену — Viral capsid antigen). Их синтез про-

исходит от момента инфицирования и длится до 4—6 недель [5, 7]. Указанные антитела детектируются с появлением первых симптомов болезни, достигая пика на 2—3 неделе. В этот же период появляются антитела к ранним антигенам ВЭБ (EA — early antigen), их концентрация достигает максимума на 3—4 неделе, а к 3—6 месяцу их титр снижается [7].

Специфические анти-ЦМВ IgM циркулируют в крови значительно дольше, до 6—9 месяцев, также обнаружи-

ваются при реактивации инфекции. Это затрудняет суждение о стадии инфекционного процесса при данной этиологии ИМ без применения дополнительных лабораторных тестов [8].

На данный момент в Российской Федерации практически не представлены тест-системы отечественного производства, позволяющие определять наличие IgM к ВГЧ 6. Поэтому серологическая диагностика, основанная на этом маркере, затруднена.

Необходимо помнить о возможности ложно-положительных и ложноотрицательных результатов, обусловленных несколькими причинами: антигенное сходство вирусов между собой (например, цитомегаловируса с другими герпесвирусами), риск неспецифической реакции реактивности из-за интерференции и перекрестности с ревматоидным фактором или аутоантителами, а также возможное наличие гипогаммаглобулинемии [9].

Информативным является выявление анamnестических антител класса IgG в диагностическом титре, поскольку несет информацию для клинициста о различных исходах первичной встречи с возбудителем: паст-инфекция (клиническое выздоровление), латентная, манифестная инфекция, а также о трансформирующемся типе. Набор этих антител, направленных против разных групп вирусных антигенов, наиболее детально позволяет интерпретировать фазу инфекции, вызванной ВЭБ по сравнению с ЦМВ и ВГЧ 6.

Сероконверсия при ВЭБ-инфекции (переключение с синтеза IgM VCA на IgG VCA), как правило, происходит после появления первых симптомов. Максимального значения концентрация этих антител достигает через 2–3 месяца от начала инфекции, после чего происходит её снижение. В период реконвалесценции синтезируются IgG EBNA (антитела к ядерным антигенам ВЭБ), которые обнаруживаются в крови через 1–3 месяца от момента первичного заражения. К периоду выздоровления их концентрация достигает максимальных значений. Антитела IgG VCA и IgG EBNA являются анamnестическими и сохраняются в организме пожизненно.

Для определения сроков давности инфицирования цитомегаловирусом используют определение индекса авидности антител, который показывает уровень сродства (степень прочности соединения) комплекса антиген-антитело и рассчитывается как процент несвязавшихся активных антител после обработки реакционной смеси специальным реагентом [10, 11]. Уровень авидности антител позволяет проводить дифференциальную диагностику между первичной и реактивацией эндогенной инфекции у иммунокомпетентных пациентов. У иммунокомпрометированных детей можно ориентироваться на более чем в 4 раза повышающий диагностический уровень концентрации IgG, что свидетельствует об активности инфекционного процесса. Появление высокоавидных IgG вместе с IgM указывает на реактивацию инфекции, наличие в крови только высокоавидных IgG без присутствия IgM позволяет диагностировать паст-инфекцию [12]. Несмотря на высокую информативность, по некоторым данным, использование определения уровня авидности может быть ненадежным [13].

По данным ВОЗ, до 2017 года не существовало единого международного стандарта для определения международных единиц (IU) уровня защитных антител. В документе было отмечено, что тесты для выявления ЦМВ различались в определении пороговых значений, что также влияло на выраженные различия в результатах серологических тестов. Исследование, проведенное Wissel N. et al., позволило стандартизировать их [14].

Еще сложнее состояние вопроса по диагностике инфекции ВГЧ 6. Специфические тесты недостоверны — определение анamnестических IgG серологическими методами не позволяет различить HHV 6A и B [15], а стандартизованные коммерческие тесты, позволяющие определить в крови наличие анти-ВГЧ 6 IgM, в Российской Федерации отсутствуют.

Помимо перечисленных методов дифференциальную диагностику можно осуществлять с помощью метода иммуноблота (ИБ). В его основе так же лежит белок-белковое взаимодействие, благодаря которому можно провести определение наличия антител к отдельным вирусным антигенам или антигенным детерминантам. Например, определить такие полипептиды, как p22, gp125 и p19 в составе капсидного (VCA), p79 в составе ядерного (NA) и p93, p45, p43 в составе раннего (EA) антигенов ВЭБ [7, 9, 13, 16].

Для ЦМВ определяются IgM и IgG антитела к ранним белкам (MIE) и pp65 на ранних сроках первичной инфекции, в поздние сроки, после 6 месяцев заболевания можно выявить антитела к белкам тегмента pp150 и гликопротеинов (gB1 или gB2). В случае реинфекции отмечается длительная персистенция pp150. Использование метода ИБ при лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции позволяет установить фазу инфекционного процесса и срок инфицирования. Однако, в рутинной практике данный метод не нашел широкого применения в силу технической сложности, высокой стоимости исследования и малой информативности для практикующих клиницистов. Основная область применения данной методики — это дифференциация врожденной и приобретенной инфекции, либо диагностика у иммунокомпрометированных лиц с нарушениями гуморального звена иммунитета [17, 18].

ИБ-тесты могут быть полезны для выявления ложной реактивности, выступать в качестве референсных и подтверждающих тестов. Так же они помогают более тонко стадировать вирусный процесс [9].

Применение только серологических методов при лабораторной диагностике герпесвирусов может оказаться недостаточным. Помимо выявления антител, важную информацию может дать определение герпесвирусной ДНК и измерение её концентрации. Наиболее оптимальным методом для этого является полимеразная цепная реакция. Метод обладает высокой чувствительностью и практически 100% специфичностью. Однако высокая чувствительность накладывает и некоторые ограничения, например, она может затруднять интерпретацию результатов, не давая возможности отличить здоровое носительство от инфекции с активной репликацией вируса. В частности, ВЭБ склонен к становлению латентной инфекции, при ко-

торой вирусная ДНК, попадая в лимфоидную клетку, замыкается в кольцо, стабилизируется вирусным ДНК-связывающим белком и депонируется в таком эписомальном виде. При делении клетки может пройти также и репликация такой вирусной эписомы, после чего каждая дочерняя клетка получает по копии эписомальной вирусной ДНК. В этом случае, при исследовании клеток периферической крови определение минимального количества ДНК ВЭБ может означать не активную вирусную репликацию, а латентную инфекцию [19]. Однако по некоторым данным, чувствительность ПЦР при ВЭБ инфекции может быть ниже, чем у других герпесвирусов, что обусловлено выходом ВЭБ из В-лимфоцитов и других тропных клеток только при их иммуноопосредованном лизисе [20]. В условиях диагностики этиологии ИМ, обусловленного несколькими герпесвирусами, этот факт значительно затрудняет интерпретацию результатов теста. Поскольку герпесвирусы могут поражать клетки одних и тех же линий, то может возникнуть вирусная интерференция, приводящая к взаимному подавлению и, как следствие, взаимному снижению вирусной нагрузки при смешанной инфекции, что тоже следует учитывать при интерпретации результатов лабораторной диагностики (табл. 5). Полученные нами результаты не опровергают данное предположение. По данным М.Ю. Калугиной и Н.В. Каражас (2012 г.), для ВГЧ 6 и ЦМВ, наоборот, характерно взаимное сосуществование, однако в нашем исследовании мы не смогли определить, характерно ли это утверждение не только для диагноза «внезапная экзантема», как представлено в исследовании, но и для ИМ, в связи с низкой долей ЦМВ этиологии в нашей выборке [21].

В настоящее время нет значений концентраций вирусной ДНК, выявление которых позволяло бы однозначно отличать здоровое носительство (эписомальная форма) от активной фазы ВЭБ-инфекции. Тем не менее, наличие и минимального количества вирусной ДНК в крови при отсутствии анamnестических антител (IgG NA, IgG VCA) может означать первичную ВЭБ-инфекцию [22]. На самых ранних стадиях инфекции допускается только обнаружение вирусной ДНК (ПЦР) или антигенов вируса (НРИФ) в сочетании с выявлением изолированных IgM [23]. Так, множество авторов указывают на необходимость использования количественного варианта ПЦР [7, 24, 25, 26]. Проблема количественной оценки ДНК герпесвирусов в инфицированных В-лимфоцитах не разработана как для пациентов взрослого, так и детского возраста, в частности для диагностики этиологии ИМ. Важным является также locus взятия материала при лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций. Локальная вирусная репликация может приводить к разным результатам исследования материалов, взятых из разных loci [27]. Так, например, репликация ЦМВ, в частности при ИМ, в основном происходит в лимфоцитах крови, а высокий уровень виремии может быть связан с иммунодефицитными состояниями и тяжелой патологией, обусловленной данным вирусом [28]. Уже с 80-х годов прошлого века известно, что ЦМВ может обнаруживаться в мононуклеарах периферической крови даже у серонегативных пациентов, что является важным в области трансплантологии [29]. Для выявления ВГЧ 6 могут использоваться как цельная кровь, так и мононуклеары периферической крови [3]. В то же время высокая вирусная нагрузка ВГЧ 6, выявляемая исследователями, может быть связана с использованием цельной крови, куда может попасть ДНК вируса не только при продукции вируса из лимфоидной ткани, так и при случайном высвобождением ДНК при лизисе циркулирующих клеток, что делает определение ДНК ВГЧ 6 в мононуклеарах периферической крови при ИМ предпочтительным и наиболее информативным [3].

На сегодняшний момент многие исследователи сходятся во мнении, что уровень вирусной нагрузки ЦМВ в слюне важен для клинической интерпретации генеза рекуррентных инфекций органов дыхания и ЛОР органов у детей (ЧБД) [30], тогда как изолированное выявление ЦМВ в слюне без виремии не является абсолютным лабораторным признаком активности инфекции [25].

Оценивая результаты, полученные в ходе исследования, следует отметить следующее. Во всех этиологических группах уровень вирусной нагрузки в большинстве случаев был в пределах менее 500 копий/10⁵ клеток (51 человек — 76,12%), и только у 16 человек (23,88%) нагрузка превышала 500 копий/10⁵ клеток ($p < 0,05$, z-тест). В возрастном аспекте установлена интересная закономерность — в дошкольном возрасте достоверные диагностические значения вирусной нагрузки не превышают 500 копий/10⁵ клеток. Более того, достоверно чаще указанный уровень вирусной нагрузки регистрируется по сравнению с детьми младшего школьного возраста — 20 человек — 76,92% пациентов дошкольного возраста и 6 человек — 54,55% пациентов младшего школьного возраста соответственно, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии диагностически значимого уровня вирусной нагрузки в мононуклеарах периферической крови при ИМ, что в свою очередь означает применимость как качественных, так и количественных ПЦР-тестов для диагностики ВЭБ у детей разных возрастных групп.

Оценивая результаты, полученные в ходе исследования, следует отметить следующее. Во всех этиологических группах уровень вирусной нагрузки в большинстве случаев был в пределах менее 500 копий/10⁵ клеток (51 человек — 76,12%), и только у 16 человек (23,88%) нагрузка превышала 500 копий/10⁵ клеток ($p < 0,05$, z-тест). В возрастном аспекте установлена интересная закономерность — в дошкольном возрасте достоверные диагностические значения вирусной нагрузки не превышают 500 копий/10⁵ клеток. Более того, достоверно чаще указанный уровень вирусной нагрузки регистрируется по сравнению с детьми младшего школьного возраста — 20 человек — 76,92% пациентов дошкольного возраста и 6 человек — 54,55% пациентов младшего школьного возраста соответственно, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии диагностически значимого уровня вирусной нагрузки в мононуклеарах периферической крови при ИМ, что в свою очередь означает применимость как качественных, так и количественных ПЦР-тестов для диагностики ВЭБ у детей разных возрастных групп.

Поскольку частота выявления ДНК ЦМВ была крайне низкой, выявить закономерности распределения уровня вирусной нагрузки у детей не представлялось возможным. В Группе 3 у одного человека (грудной возраст) вирусная нагрузка выявлена в количестве более 500 копий/10⁵ клеток. В группе 4 не было ни одного ребенка, у которого подтвердилась бы ЦМВ-инфекция методом ПЦР. В группе 5 у одного ребенка также грудного возраста методом ПЦР обнаруживалась вирусная нагрузка на уровне менее 500 копий/10⁵ клеток.

Суммируя вышесказанное, можно сказать, что для надежной лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций с целью расшифровки этиологии инфекционного мононуклеоза должны применяться, как минимум, два метода, нацеленные на сочетание как прямых (нуклеиновые кислоты), так и косвенных (антитела) вирусных маркеров, обоснование чего и явилось целью нашего исследования.

Выводы

1. Обнаружение вирусной ДНК герпесвирусов методом ПЦР и/или специфических противовирусных антител методом ИФА в первом эпизоде ИМ является оптимальным для этиологической расшифровки ИМ, позволяющим дифференцировать первичную и реактивированную ВЭБ-инфекцию. Обнаружение вирусной ДНК в мононуклеарах крови без исследования материала из дополнительных локусов является необходимым и достаточным основанием для верификации этиологии, что оптимизирует применение метода ПЦР в рутинной практике. Применение обоих методов (прямого и опосредованного) необходимо для корректной этиологической расшифровки.

2. Диагностический порог вирусной нагрузки ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 в мононуклеарах периферической крови при верификации этиологии ИМ находится в пределах чувствительности ПЦР тест-систем и составляет < 500 копий/ 10^5 клеток. Применение качественного метода ПЦР диагностики этиологии ИМ может быть рекомендовано наряду с количественным вариантом вне зависимости от возраста детей.

3. Интерпретация результатов ПЦР диагностики герпесвирусов в мононуклеарах периферической крови при сочетанной этиологии ИМ у детей объективно затруднена из-за взаимного влияния вирусов (выявление ДНК одного из вирусов уменьшает шанс выявить ДНК другого: ОШ=0,133; 95% ДИ от 0,0537 до 0,3273, $p < 0,0001$).

Литература/References:

- Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Гудзь В.А., Слободниченко Л.Н., Целух В.А. Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*. 2017; 3(83):68–74. [Kharchenko Yu.P., Zaretskaya A.V., Gudzy V.A., Slobodnichenko L.N., Tselukh V.A. The effect of etiological polymorphism on the clinical manifestations and therapy of infectious mononucleosis in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2017. 3(83):68–74. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2017.83.68]
- Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6(1):13–19. [Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Arhiv Vnutrenney Meditsiny*. 2016; 6(1):13–19. (In Russ.) doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19]
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin.Microbiol.Rev*. 2015; 28(2):313–335. doi: 10.1128/CMR.00122-14
- Иммуноферментный анализ: Пер. с англ./Под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. М.: Мир, 1988:466. [Enzyme-linked immunosorbent assay: Translation/ Editors of T.Ngo, G. Lenhoff. Moscow: Mir, 1988:466 (in Russ.)]
- Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 11(3):59–65. [Drozdova N.F., Fazylov V.H. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (literature review). *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*. 2018; 11(3):59–65. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–65]
- Савицкая В.В., Тарасова Е.Е. Значение метода ИФА в диагностике ВЭБ. *Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы 18-й международной научной конференции*. под ред. д-ра ф.-м. н., проф. С.А. Маскевича, д-ра с.-х. н., проф. С.С. Позняка. Минск: ИВЦ Минфина, 2018; (1): 327–328. [Savitskaya V.V., E.E. Tarasova. The importance of the ELISA method in EBV diagnostics. *Sakharov readings 2018: environmental problems of the XXI century: materials of the 18th international scientific conference*. Editors S.A. Maskevich, S.S. Poznyak. Minsk: IVTs Minfina, 2018; (1):327–328. http://elib.bsu.by/handle/123456789/199720]
- Наговицына Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 3: 45–50. [Nagovitsyna E.B. Modern approaches to diagnostics and treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Zhurnal*. 2016; 3:45–50. (In Russ.)]
- Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2018; 4:90–95. [Izvekova I.Ya., Mihaylenko M.A., Krasnova E.I. Cytomegalovirus infection in the practice of a doctor: a modern algorithm for diagnosis and treatment. *Lechaschiy Vrach*. 2018; 4:90–95. (In Russ.) URL: https://www.lvrach.ru/2018/04/15436945/]
- Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Z. Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation. *J of IM-AB*. 2018; 24(3): 2186–2189. DOI: 10.5272/jimab.2018243.2186
- Савичева А.М. Внутритрунные инфекции-проблемы и перспективы диагностики и терапии. *Трудный пациент*. 2008; 6(8): 4–8. [Savicheva A.M. Fetal infections, problems and prospects for diagnosis and therapy. *Trudnyiy Patsient*. 2008; 6(8): 4–8. (In Russ.)]
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Белова А.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16(6):14–20. [Nikonov A.P., Astsaturova O.R., Naumenko N.S., Belova A.V. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-ginekologa*. 2016; 16(6):14–20. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush201616614-20]
- Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л. Значение выявления avidности антител в крови при герпесвирусных инфекциях. *Медицинский алфавит*. 2016; 2(18):31–34. [Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A., Mukomolova A.L. The value of detecting avidity of antibodies in the blood with herpes virus infections. *Meditsinskiy Alfavit*. 2016; 2(18):31–34. (In Russ.)]
- Дрыгина Л.Б., Горейко Т.В. Метод иммуноблота в диагностике хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр. *Медицинский алфавит*. 2015; 3(11):64–67. [Drygina L.B., Goreyko T.V. Immunoblot method in the diagnosis of chronic Epstein-Barr virus infection. *Meditsinskiy Alfavit*. 2015; 3(11):64–67 (In Russ.)]
- Wissel N., Hanschmann K. M., Scheiblaue H., Report of the WHO Collaborative Study to establish the First International Standard for Detection of IgG antibodies to Cytomegalovirus (anti-CMV IgG). World Health Organization. 2017. WHO/BS/2017.2322. URL: https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/260260
- Phan T. L., Lautenschlager I., Razonable R. R., Munoz F. M. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver International*. 2018; 38(2): 210–223. https://doi.org/10.1111/liv.13506
- Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр у детей с вирусными энцефалитами. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(1):70–74. [Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Serologic markers of Epstein-Barr virus reactivation in the conditions of viral encephalitis in young patients. *Zhurnal Infekologii*. 2015; 7(1):70–74. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-70-74]
- Голева О.В., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н., Иванова Р.А. Современная диагностика микстгерпесвирусной

- инфекции у детей с вирусными энцефалитами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(2):60–64.
[Goleva O.V., Murina E.A., Skripchenko N.V., Imyaninov E.N., Ivanova R.A. Current diagnosis of mixed herpesvirus infection in children with viral encephalitis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2017; 62(2):60–64. (In Russ.)
doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-60-64]
18. Авдонина А.С., Марданлы С.Г., Юминова Н.В. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антител класса М к индивидуальным белкам цитомегаловируса человека методом иммунного блоттинга в формате «Western blot». *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(5):7–14.
[Avdonina A.S., Mardarly S.G., Yuminova N.V. Development of a test kit for detection of IgM-antibodies to individual cytomegalovirus antigens by immunoblotting (Western blot). *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*. 2016; 9(5):7–14.
DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).7-14]
 19. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr Virus. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., eds. *Fields virology*. Chapter 61. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2013; 2:1898–1959.
 20. Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Мамедова Е.А., Финогенова Н.А. Лаврентьева И.Н. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2012; 2: 51–53.
[Polovtseva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Mamedova E.A., Finogenova N.A. Lavrenteva I.N. Diagnostics of Herpesvirus Infection in Children of Early Age. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2012; 2: 51–53 (In Russ.)]
 21. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошнян Р.Е., Ермакова Т.М., Тебенков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Детские инфекции*. 2012; 1: 60–63.
[Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Boshyan R.E., Ermakova T.M., Tebenkov A.V. The importance of diagnosis of infection caused by human herpes virus type. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2012; 1: 60–63 (In Russ.)]
 22. Смирнова С.С., Иванова Н.А., Степанова Т.Ф. Комплексное применение методов ИФА и ПЦР для диагностики Эпштейн-Барр вирусной инфекции. *Siberian Journal of Life Sciences and Agricultur*. 2019; 5(1):145–149.
[Smirnova S.S., Ivanova N.A., Stepanova T.F. Complex application of ELISA AND PCR methods for diagnostics Epstein-Barr viral infection. *Siberian Journal of Life Sciences and Agricultur*. 2019; 5(1):145–149 (In Russ.)
DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-145-149]
 23. Каражас Н.В., Феклисова Л.В., Семенов В.М., Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Готвянская Т.П., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Косенчук В.В., Бошнян Р.Е. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. *Детские инфекции*. 2019; 18(4): 5–11.
[Karazhas N.V., Feklisova L.V., Semenov V.M., Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Gotvyanskaya T.P., Veselovsky P.A., Lysenkova M.Y., Kosenchuk V.V., Boshyan R.E. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):5–11. (In Russ.)
doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-5-11]
 24. Катын Н.А., Жильцов И.В., Семенов В.М., Новик Д.К. Полимеразная цепная реакция в оценке прогноза и мониторинге вирус Эпштейн-Барр-ассоциированной лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2018; 11(2):182–186.
[Katin M.A., Zhil'tsov I.V., Semenov V.M., Novik D.K. Polymerase Chain Reaction for Prognosis Assessment and Monitoring of the Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Lymphoma. *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2018; 11(2):182–186. (In Russ.)
DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-182-186]
 25. Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Мелехина Е.В. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(4):92–97.
[Permjakova A.V., Pospelova N.S., Melekhina E.V. The clinical and laboratory algorithm for the diagnosis of acute cytomegalovirus infection in children. *Zhurnal Infekologii*. 2019; 11(4):92–97. (In Russ.)
doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-92-97]
 26. Мелехина Е.В., Знойко О.О., Абрамов Д.Д., Музыка А.Д., Горелов А.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(1): 78–87.
[Melekhina E.V., Znoyko O.O., Abramov D.D., Muzyka A.D., Gorelov A.V. Turning to the question of formation of asymptomatic forms of infection caused by human herpes virus 6 variant B in children. *Infektsionnye Bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 9(1):78–87.
doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-78-87 (in Russ.)]
 27. Bauer C.C., Jaksch P., Aberle S.W., Haber H., Lang G., Klepetko W. et al. Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45(2), 324–328. doi:10.1128/JCM.01173-06
 28. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Лебедева Т.М., Симонова Е.В. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(4): 42–47.
[Harlamova F.S., Egorova N.Y., Shamsheva O.V., Uchaikin V.F., Molochkova O.V., Novosad E.V., Lebedeva T.M., Simonova E.V. The role of herpesviral infection of IV, V and VI types in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrics*. 2017; 96(4): 42–47 (in Russ.)
doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47]
 29. Stanier P., Taylor D.L., Kitchen A.D., Wales N., Tryhorn Y., Tyms A.S. Persistence of cytomegalovirus in mononuclear cells in peripheral blood from blood donors. *BMJ*. 1989; 299(6704):897–898
doi: 10.1136/bmj.299.6704.897.
 30. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В., Егорова Н.Ю., Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Учайкин В.Ф., Куш А.А. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 4:33–38.
[Klimova R.R., Sotnikov I.A., Chichev E.V., Egorova N.Yu., Okolyishcheva N.V., Kisteneva L.B., Uchaikin V.F., Kush A.A. Comparative analysis of the frequency of herpesvirus infection markers in clinical samples from children with various infectious diseases. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni*. Aktualnyye voprosy. 2014; 4:33–38 (in Russ.)]

Информация о соавторах:

Д.С. Тихомиров (D. Tikhomirov, PhD), к.б.н., ст. науч. сотр. научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и компонентов ФГБУ «НЦМИЦ гематологии» Минздрава РФ; tikhomirovgnc@bk.ru; orcid.org/0000-0002-2553-6579

Т.А. Чеботарева (T. Chebotareva, MD, professor), д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; t_sheina@mail.ru; orcid.org/0000-0002-6607-3793

Л.Н. Мазанкова (L. Mazankova, MD, professor), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; mazankova@list.ru; orcid.org/0000-0002-0895-6707

Туполева Татьяна Алексеевна (T. Tupoleva, PhD), к.м.н., заведующий отделом вирусологической диагностики, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ttupoleva@mail.ru; orcid.org/0000-0003-4668-9379

Статья поступила 20.05.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.